

· 论 著 ·

HIV-1 感染者肠道 产丁酸菌 *F. prausnitzii* 和 *R. intestinalis* 变化特点

孜来古丽·米吉提, 马海梅, 蔺志强, 张芳琴, 曹琳, 焦艳梅, 王福生

[摘要] 目的 初步探讨 2 种肠道产丁酸菌 *F. prausnitzii* 和 *R. intestinalis* 在 HIV-1 感染中的特点以及与疾病进展的关系。方法 20 例未治疗 HIV-1 感染者纳入研究对象 (HIV-1 感染组), 以 20 例年龄、性别等相匹配的健康人作为对照。收集研究对象的血液及粪便标本。提取粪便细菌基因组 DNA, 应用实时荧光定量 PCR 方法对 2 种产丁酸菌进行定量分析, 检测患者的临床指标, 用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。结果 对照组与 HIV-1 感染组中 *F. prausnitzii* 拷贝数 (log) 分别为 (7.47±7.48) copies/μl、(7.46±7.42) copies/μl, *R. intestinalis* 拷贝数 (log) 分别为 (6.74±6.75) copies/μl、(6.45±6.44) copies/μl, 2 组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组粪便中 *F. prausnitzii* 水平均高于 *R. intestinalis*。2 种细菌的拷贝数呈正相关 (对照组 $r=0.447$, HIV-1 感染组 $r=0.499$)。HIV-1 感染组 *F. prausnitzii* 的拷贝数与 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈正相关 ($r=0.573$)。结论 HIV-1 感染后产丁酸的优势菌株 *F. prausnitzii* 与 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈正相关, 该细菌可能与免疫状态相关。

[关键词] *F. prausnitzii*; *R. intestinalis*; HIV-1; 实时荧光定量 PCR; 产丁酸菌; 丁酸; 肠道菌群

[中国图书资料分类号] R512.91

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)06-0494-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.06.004

Changes of butyrate-producing bacteria *F. prausnitzii* and *R. intestinalis* in intestinal tract of HIV-1 infected individuals

MIJITI Zilaiguli, MA Hai-mei, LIN Zhi-qiang, ZHANG Fang-qin, CAO Lin, JIAO Yan-mei*, WANG Fu-sheng*

Department of Microbiology, Basic Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China

*Corresponding author. JIAO Yan-mei, E-mail: jiaoyanmei@sina.com; WANG Fu-sheng, E-mail: fswang302@163.com

[Abstract] **Objective** To preliminarily investigate the characteristics of butyrate-producing bacteria *F. prausnitzii* and *R. intestinalis* in intestinal tract of HIV-1 infection and its relationship with disease progression. **Methods** Twenty untreated HIV-1-infected patients were enrolled as subjects (HIV-1 infection group). And 20 healthy people who were age and gender matched were enrolled as controls. Blood and stool samples of subjects were collected and stool bacterial genome DNA was extracted. Real-time fluorescent quantitative PCR assay was used for quantitative analysis of 2 butyrate-producing bacteria *F. prausnitzii* and *R. intestinalis*. Clinical indicators of patient were detected. SPSS 20.0 software was used for statistical analysis. **Results** The copy number (log) of *F. prausnitzii* and *R. intestinalis* in the controls and HIV-1 infected patients was as follows: *F. prausnitzii* (7.47±7.48) copies/μl, (7.46±7.42) copies/μl; *R. intestinalis* (6.74±6.75) copies/μl, (6.45±6.44) copies/μl. There was no statistically significant difference between 2 groups ($P > 0.05$). In both groups, the *F. prausnitzii* level in stools was higher than *R. intestinalis* level. The copy number of 2 bacteria was positively correlated (control group: $r=0.447$, HIV-1 infection group: $r=0.499$). The number of *F. prausnitzii* copies was positively correlated with CD4⁺/CD8⁺ T cell ratio in HIV-1 infection group ($r=0.573$). **Conclusions** The dominant butyrate-producing bacterial strain *F. prausnitzii* is positively correlated with CD4⁺/CD8⁺ T cell ratio after HIV-1 infection, and this bacteria may be related with immune status.

[Key words] *F. prausnitzii*; *R. intestinalis*; HIV-1; RT-PCR; butyrate-producing bacteria; butyrate; gut microbiota

HIV 感染能够引起 AIDS 患者的主要表现为 CD4⁺ T 细胞数量的减少和功能缺陷^[1-2]。HIV 感染仍然是一个全球性的威胁人类健康的重大流行病^[3]。据联合国艾滋病规划署统计, 2020 年全球 HIV 感染者 3770 万, 死亡人数 68 万, 新发感染者 150 万^[4]。

[基金项目] 国家自然科学基金 (81901617); 国家自然科学基金 (82101837); 国家自然科学基金 (8217060332)

[作者单位] 830017 乌鲁木齐, 新疆医科大学基础医学院微生物学教研室 (孜来古丽·米吉提、马海梅); 830046 乌鲁木齐, 新疆医科大学第八附属医院检验科 (蔺志强); 745201, 庆阳市宁县第二人民医院检验科 (张芳琴); 100039 北京, 解放军总医院第五医学中心老年医学科 (曹琳), 感染病医学部 (焦艳梅、王福生)

[通信作者] 焦艳梅, E-mail: jiaoyanmei@sina.com; 王福生, E-mail: fswang302@163.com

人感染 HIV 后, 肠道是 HIV 复制最主要的场所, HIV 在肠道的复制破坏了肠道免疫功能, 导致细菌移位, 同时肠道微生物参与 HIV 的复制^[5], 肠道菌群的改变在 AIDS 的发生和发展过程中发挥重要作用^[6]。早期研究认为, 肠道细菌产生的内毒素可以激活 HIV-1 的复制, 但近期在体外实验中发现, 具核梭杆菌, 匙形梭菌和多形真杆菌产生的丁酸能促进 HIV-1 的复制增殖^[7], 提示内毒素不是激活 HIV-1 复制的主要因素^[8-10], 而可能是肠道细菌产生的丁酸等代谢产物参与 HIV-1 的复制和 AIDS 疾病的进展。本研究通过检测 HIV-1 感染者

和健康人粪便标本中 2 种产丁酸菌 *F. prausnitzii* 和 *R. intestinalis* 的含量, 探讨 2 种产丁酸菌在 HIV-1 感染中的变化特点。

1 对象与方法

1.1 对象 将新疆医科大学第八附属医院 2019 年 12 月—2020 年 10 月未接受抗病毒治疗的通过性传播的 20 例 HIV-1 感染者作为研究对象 (HIV-1 感染组)。纳入标准: ① HIV 诊断标准符合《中国艾滋病诊疗指南 (2018 版)》^[1] 中的相关标准; ② 年

龄 20 ~ 55 岁; ③ 尚未开始抗病毒治疗; ④ 2 周内未使用抗生素。同时选取我院同期 20 例年龄及性别等相匹配的健康体检者作为对照组。2 组均为新疆乌鲁木齐市常住人口。HIV-1 感染组年龄为 43.0 (20, 54) 岁, 其中男性 14 例, 女性 6 例, 对照组年龄为 37.0 (20, 50) 岁, 其中男性 13 例, 女性 7 例。2 组年龄 ($u=1.461, P=0.144$)、性别 ($\chi^2=0.114, P=0.736$) 差异均无统计学意义。研究对象免疫学指标和 HIV-1 载量见表 1。本研究已获得我院伦理委员会批准, 研究对象及家属签署知情同意书。

表 1 研究对象免疫学指标和病毒载量

Table 1 Immunological indices and viral load of subjects

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ T 细胞 (个/μl)	CD8 ⁺ T 细胞 (个/μl)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值	CD3 ⁺ T 细胞 (个/μl)	白细胞计数 ($\times 10^9/\mu\text{l}$)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/\mu\text{l}$)	HIV-1 载量 (拷贝/ml)
HIV-1 感染组	20	138(20, 272)	571(173, 1232)	0.23(0.04, 0.77)	695(212, 1354)	4.24(1.95, 10.48)	1.09(0.23, 1.61)	1.05 $\times 10^7$ (LDL, 1.9 $\times 10^8$)
对照组	20	920(428, 1110)	710(536, 862)	1.27(1.25, 2.70)	1620(980, 1870)	ND	ND	

注: 数据用中位数 (最小值, 最大值) 表示; LDL: 检测不到; ND: 未检测

1.2 流式细胞技术检测外周血 T 淋巴细胞数 取新鲜采集的 HIV-1 感染者 EDTA 抗凝全血 5 ml, 用密度梯度离心法得到患者的外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC)。加入 CD3/CD45/CD4/CD8 (抗体购自 eBioscience 公司) 组合抗体进行表面染色, 室温避光孵育 20 min, FACS Calibur 型流式细胞仪检测, 实验结果经 MuhiSET 软件分析, 得到 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞绝对计数 (个/μl)。

1.3 HIV-1 感染者外周血病毒载量检测 取 400 μl 血浆, 利用 HIV-1 核酸定量检测试剂盒, 在 CFX96™ Real-Time system 型荧光定量 PCR 分析仪 (Bio. Rad) 上定量检测血浆中 HIV-1 RNA。

1.4 粪便标本中 *F. prausnitzii* 和 *R. intestinalis* 的水平测定

1.4.1 提取粪便细菌基因组 DNA 收集研究对象 3 ~ 5 g 粪便标本, 4 °C 条件下运输到实验室并冻存。称取冻存的粪便样本 180 ~ 220 mg 置于 2 ml 离心管中, 按照粪便基因组 DNA 提取试剂盒说明书进行 DNA 提取操作, 提取的 DNA 用核酸蛋白定量仪进行浓度检测以及质检。合格的 DNA 产物保存在 -20 °C 冰箱, 以防 DNA 降解, 备用。

1.4.2 扩增和克隆目的基因 采用特异性引物 *F. prausnitzii* (F: GATGGCCTCGCGTCCGATTAG, R: CCGAAGACCTTCTTCCTC), *R. intestinalis* (F: CGGCAAGTCTGATGTGAAAG, R: GCGGGTCCCCGTCAATTCC) 进行目的基因片段的 PCR 扩增, *F. prausnitzii* 菌株的目的基因产物大小为 198 bp, *R. intestinalis* 菌株的目的基因产物大小为 344 bp。将回收的 PCR 产物连接到 pEASY-T1 载体上, 使用目的基因特异性引物进行克隆鉴定。

1.4.3 制作标准曲线 每个菌株挑选一个阳性克

隆质粒样本作为起始质粒模板, 即为质粒标准品 1 号梯度, 取上述 1 号梯度 10 : 1 与 90 : 1 的 ddH₂O 均匀混合, 即为质粒标准品 2 号梯度, 以此类推, 按 1 : 10 比例依次递减稀释至 7 号梯度, 每个梯度 3 个重复孔, 进行实时荧光定量 PCR 检测, 根据标准品每个梯度模板的拷贝数的 log 值与测得 CT 值的线性关系, 绘制标准曲线。

1.4.4 细菌含量的测定 用实时荧光定量 PCR 对 40 例样本基因组 DNA 进行检测, 同时设置阳性对照和阴性对照, 根据检测样本的 CT 值与标准曲线计算样本中 DNA 拷贝数。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 绘图采用 GraphPad Prism 8.0 软件。计量资料呈正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布者用中位数 (最小值, 最大值) 表示, 2 组间计量资料比较采用成组 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验。2 组计数资料比较用四格表 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关性检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 种产丁酸菌的定量检测结果 *F. prausnitzii* 和 *R. intestinalis* 菌株分别使用 5 个和 6 个稀释梯度进行扩增, 并与质粒标准曲线拟合, 标准曲线拟合好, 实验结果可信。

2.2 *F. prausnitzii* 与 *R. intestinalis* 的拷贝数 对照组与 HIV-1 感染组中 *F. prausnitzii* 拷贝数 (log) 分别为 (7.47 $\pm$ 7.48) copies/μl、(7.46 $\pm$ 7.42) copies/μl, *R. intestinalis* 拷贝数 (log) 分别为 (6.74 $\pm$ 6.75) copies/μl、(6.45 $\pm$ 6.44) copies/μl。2 组 *F. prausnitzii* 的水平均高于 *R. intestinalis*。见表 2。

2.3 2组之间2种细菌拷贝数比较 2组 *F. prausnitzii* 和 *R. intestinalis* 拷贝数(log) 差异均无统计学意义。见表 2。

表 2 2组 *F. prausnitzii* 和 *R. intestinalis* 拷贝数(log) ($\bar{x} \pm s$, copies/ μ l)

Table 2 Copy number of *F. prausnitzii* and *R. intestinalis* in 2 groups(log)($\bar{x} \pm s$, copies/ μ l)

组别	n	<i>F. prausnitzii</i>	<i>R. intestinalis</i>
对照组	20	7.47 $\pm$ 7.48	6.74 $\pm$ 6.75
HIV-1 感染组	20	7.46 $\pm$ 7.42	6.45 $\pm$ 6.44
t 值		0.004	0.139
P 值		0.997	0.890

2.4 *F. prausnitzii* 与 *R. intestinalis* 拷贝数相关性 2组 *F. prausnitzii* 拷贝数(log) 与 *R. intestinalis* 拷贝数(log) 均呈正相关(r 值分别为 0.477, 0.499) (图 1)。

2.5 2种细菌的拷贝数与 AIDS 指标的相关性 如表 3 所示, HIV-1 感染组中, *F. prausnitzii* 拷贝数(log) 与 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈正相关($r=0.573$), 与 CD3⁺ T 细胞计数、CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数、白细胞计数、淋巴细胞计数无相关性。*R. intestinalis* 拷贝数(log) 与 CD3⁺ T 细胞计数、CD4⁺ T 细胞计数、CD8⁺ T 细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值、淋巴细胞计数、白细胞计数均无相关性。2种细菌的拷贝数(log) 与 HIV-1 载量无相关性。见表 3。

3 讨 论

研究发现, 肠道菌群最显著的特征是多样性和稳定性, 其组成和数量与人体物质代谢关系密切^[12-14], 并且与 AIDS 等诸多疾病相关^[15]。HIV-1 感染者是免疫缺陷患者, 肠道微生态失衡在其疾病发生发展过程中则扮演着更为重要的角色^[16]。多数研究认为, 肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT) 是 HIV-1 复制和发病的主要场所, CD4⁺ T 细胞是 HIV-1 感染的靶细胞^[17]。有研究报道, HIV-1 感染者肠道微生物的组成和数量发生明显改变, 导致个体免疫功能障碍和 CD4⁺ T 细胞数量的减少^[18]。

本研究采用实时荧光定量 PCR 方法, 检测对照组和 HIV-1 感染组粪便标本中 2 种产丁酸菌(*F. prausnitzii* 和 *R. intestinalis*) 的拷贝数。该方法具有快速、特异、敏感的特点^[19]。有研究显示, *F. prausnitzii* 和 *R. intestinalis* 可能是人和动物肠道中优势的产丁酸菌^[20]。本研究发现, 对照组和 HIV-1 感染组粪便中 *F. prausnitzii* 的水平均高于 *R. intestinalis*, 而且 2 组 *F. prausnitzii* 拷贝数与 *R. intestinalis* 拷贝数均呈正相关, 这可能是因为 *F. prausnitzii* 不仅是在健康人肠道, 在 HIV-1 感染者肠道中也是最优势的产丁酸菌。HIV-1 攻击及复制的重要场所均在肠道^[21], 机体感染 HIV-1 后肠

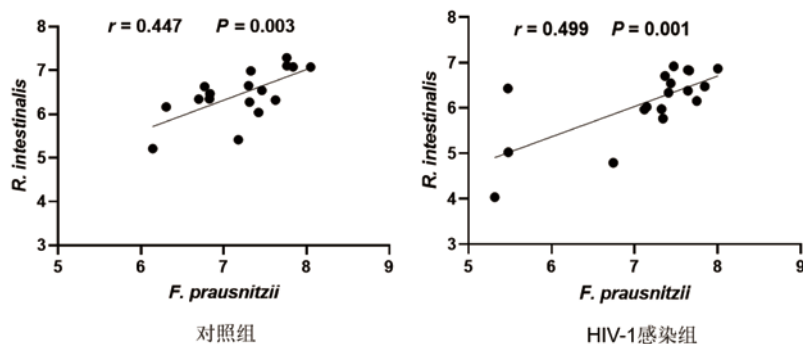


图 1 *F. prausnitzii* 与 *R. intestinalis* 拷贝数(log) 散点图

Figure 1 Scatterplot of copy number of *F. prausnitzii* and *R. intestinalis*(log)

表 3 2种细菌的拷贝数(log) 与免疫指标和病毒载量的相关性

Table 3 Correlation between copy number(log) of 2 bacteria and immunological indices and viral load

指标	<i>F. prausnitzii</i> (copies/ μ l)		<i>R. intestinalis</i> (copies/ μ l)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
白细胞计数($\times 10^9$ /ul)	0.014	0.705	0.099	0.294
淋巴细胞计数($\times 10^9$ /ul)	0.244	0.086	0.014	0.699
CD3 ⁺ T 细胞计数(个/ul)	0.139	0.211	0.014	0.696
CD4 ⁺ T 细胞计数(个/ul)	0.034	0.547	0.238	0.091
CD8 ⁺ T 细胞计数(个/ul)	0.238	0.153	0.042	0.524
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值	0.573	0.048	0.148	0.193
HIV-1 载量(拷贝/ml)	0.020	0.736	0.075	0.510

道免疫系统与肠道微生物之间的动态平衡被破坏, 导致肠道微生物群紊乱^[22]。

CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值是评估机体免疫状态的重要指标。近年来研究发现, 单纯的 CD4⁺ T 细胞水平并不能准确反映 HIV-1 感染者或 AIDS 患者的免疫功能恢复情况, CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值作为评估 HIV-1 感染者或 AIDS 患者免疫功能重建的新指标, 具有更重要的意义^[23-26]。本研究发现, *F. prausnitzii* 拷贝数与 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈正相关, 这可能提示 *F. prausnitzii* 与免疫状态相关。2 种细菌的拷贝数与 HIV-1 载量相关性分析结果显示, 2 种细菌的拷贝数与 HIV-1 载量无相关性。

本研究也存在一些不足, 首先收集的样本数量较少, 其次本研究只对外周血免疫细胞进行检测, 未进行肠黏膜组织检测, 后续须要采集肠黏膜组织扩大样本量进行进一步验证。

总之, 本研究通过实时荧光定量 PCR 方法检测 2 种产丁酸菌水平发现, 人感染 HIV-1 后肠道中 2 种产丁酸菌的数量较对照组有一定的减少, 但差异无统计学意义。其中产丁酸的优势菌 *F. prausnitzii* 与 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈正相关, 该细菌可能与免疫状态相关。本研究初步描述了 2 种产丁酸菌在 HIV-1 感染中的特点, 为进一步了解肠道微生物在 HIV-1 感染中的作用提供理论依据。

参考文献

- [1] Ndayishimiye E, Ross AJ. An audit of the screen-and treat intervention to reduce cryptococcal meningitis in HIV-positive patients with low CD4 count [J]. Afr J Prim Health Care From Med, 2018, 10(1):e1-e7.
- [2] Aggarwal P, Bhattar S, Bhalla P, et al. Correlation between venereal diseases research laboratory titers and CD4 T-lymphocyte count determined by flow cytometry in HIV-infected adults: a 5-year study [J]. Indian J Sex Transm Dis AIDS, 2018, 39(1):13-17.
- [3] Escolano A, Dosenovic P, Nussenzweig MC. Progress toward active or passive HIV-1 vaccination [J]. J Exp Med, 2017, 214(1):3-16.
- [4] UNAIDS. AIDS by the numbers [EB/OL]. (2021-07-21)[2021-11-18]. <https://www.unaids.org/en>.
- [5] Aziz S, Fackler OT, Meyerhans A, et al. Replication of M-tropic HIV-1 in activated human intestinal lamina propria lymphocytes is the main reason for increased virus load in the intestinal mucosa[J]. Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 38(1):23-30.
- [6] Fernández Juan Rubio C, Ordóñez C, Abad Juan González J, et al. Butyric acid-feed help protect broiler chickens from Salmonella Enteritidis infection [J]. Poult Sci, 2009, 88(2):943-948.
- [7] St John E, Mares D, Spear GT. Bacterial vaginosis and host immunity [J]. Curr HIV/ AIDS Rep, 2007, 4(1):22-28.
- [8] Bernstein MS, Tong-Starksen SE, Locksley RM. Activation of human monocyte-derived macrophages with lipopolysaccharide decreases human immunodeficiency virus replication *in vitro* at the

- level of gene expression [J]. JC lin Invest, 1991, 88(2):540-545.
- [9] Verani A, Scarlatti G, Comar M, et al. C-Chemokines released by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human macrophages suppress HIV-1 infection in both macrophages and T cells [J]. J Exp Med, 1997, 185(5):805-816.
- [10] Sha BE, Zariffard MR, Wang QJ, et al. Female genital-tract HIV load correlates inversely with Lactobacillus species but positively with bacterial vaginosis and Mycoplasma hominis [J]. J Infect Dis, 2005, 191(1):25-32.
- [11] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(6):481-499, 504.
- [12] Possemiers S, Grootaert C, Vermeiren J, et al. The intestinal environment in health and disease—insights on the potential of intestinal bacteria to influence human health [J]. Curr Pharm DES, 2009, 15(18):2051-2065.
- [13] Vinayavekhin N, Homan EA, Saghatelian A. Exploring disease through metabolomics [J]. ACS Chem Biol, 2010, 5(1):91-103.
- [14] Li k, Chen B, Zhou YX, et al. Multiplex quantification of 16S rDNA of predominant bacteria group within human fecal samples by polymerase chain reaction–ligase detection reaction (PCR–LDR) [J]. J Microbiol Methods, 2009, 76(3):289-294.
- [15] Blanton LV, Barratt MJ, Charbonneau MR, et al. Childhood undernutrition, the gut microbiota, and microbiota-directed therapeutics [J]. Science, 2016, 352(6293):1533. DOI: 10.1126/science.aad9359.
- [16] Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease [J]. Semin Immunopathol, 2015, 37(1):47-55.
- [17] Mudd JC, Brenchley JM. Gut mucosal barrier dysfunction, microbial dysbiosis, and their role in HIV-1 disease progression[J]. J Infect Dis, 2016, 214(2):58-66.
- [18] 何一伟, 蔡卫平, 等. 艾滋病患者肠道微生态与 CD4 T 淋巴细胞技术的关系 [J]. 广东医学, 2014, 35(14):2172-2174.
- [19] 张黎. 荧光实时定量 PCR 技术初探 [J]. 生命科学趋势, 2003, 1(4):21-28.
- [20] 于卓腾, 杭苏琴, 姚文, 等. 肠道产丁酸细菌及其丁酸产生机制的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(25):2531-2534.
- [21] Vyboh K, Jenabian MA, Mehraj V, et al. HIV and the gut microbiota, partners in crime: breaking the vicious cycle to unearth new therapeutic targets [J]. J Immunol Res, 2015, 2015:614127.
- [22] 刘颖, 戚庆飞, 蓝怡, 等. 人类免疫缺陷病毒致肠道免疫异常的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8):4036-4039.
- [23] 张钰, 田云飞, 肖江, 等. 有效的高效抗反转录病毒治疗后低 CD4/CD8 比值 HIV/AIDS 病人免疫学特征分析 [J]. 传染病信息, 2015, 28(6):357-361.
- [24] 陈凯, 姚仕唐, 王继宝, 等. 早发现早治疗有利于 HIV 感染者 CD4/CD8 比值的恢复 [J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(9):891-894.
- [25] Lu W, Mehraj V, Vyboh K, et al. CD4/CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients [J]. Int AIDS Soc, 2015, 18(1):20052. DOI: 10.7448/IAS.18.1.20052.
- [26] 荆凡辉, 吕玮, 李太生. HIV 感染者免疫功能重建新视角: CD4/CD8 比值 [J]. 中国艾滋病性病, 2018, 6(24):643-646.

(2021-09-05 收稿 2021-11-19 修回)

(本文编辑 张云辉)